



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**MAC-DAPHNEY SIMÉUS**

**TRATAMENTO DE XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO NO PACIENTE  
SUBMETIDO À RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO DA  
LITERATURA**

**João Pessoa  
2017**

**MAC-DAPHNEY SIMÉUS**

**TRATAMENTO DE XEROSTOMIA E HIPOSSALIVAÇÃO NO PACIENTE  
SUBMETIDO À RADIOTERAPIA DE CABEÇA E PESCOÇO: REVISÃO DA  
LITERATURA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE  
CURSO APRESENTADO AO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM  
ODONTOLOGIA, DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
PARAÍBA EM CUMPRIMENTO ÀS  
EXIGÊNCIAS PARA CONCLUSÃO.

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Sueli Marques Soares, Professor Adjunto do  
Departamento de Odontologia e Clínica Social do CCS

João Pessoa  
2017

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

S589t Simeus, Mac-daphney.  
tratamento de xerostomia e hipossalivação no paciente  
submetido à radioterapia de cabeça e pescoço /  
Mac-daphney Simeus. - João Pessoa, 2018.  
32 f.

Orientação: Maria Sueli Marques Soares.  
Monografia (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Dry Mouth Treatment, Radiotherapy, Xerostomia, Hyp.  
I. Soares, Maria Sueli Marques. II. Título.

UFPB/BC

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação  
em Odontologia, da Universidade  
Federal da Paraíba em cumprimento às  
exigências para conclusão.

Monografia aprovada em 10 / 11 / 2017

Maria Sueli Marques Soares  
Prof<sup>a</sup>. Maria Sueli Marques Soares  
(Orientadora – UFPB)

Helôisa Helena Pinho Veloso  
Prof<sup>a</sup>. Helôisa Helena Pinho Veloso  
(Examinadora – UFPB)

Paula Ângela S. Montenegro A. Cunha  
Prof<sup>a</sup>. Paula Ângela Souto Montenegro A. Cunha  
(Examinadora – UFPB)

Prof. Djanildo Jorge Veloso  
(Examinador – UFPB)

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai  
Sr. Donater e a toda minha família pelo  
amor incondicional e apoio de sempre.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço:

A **Deus**, a quem devo minha vida.

Ao meu pai, **Sr. Donater**, que nunca deixa de se sacrificar dia e noite para nos dar não só o pão de cada dia, mas também o pão de instrução e a minha madrinha **Marie** por tudo o que representa para mim, nem as palavras nem tudo o que eu fizer será suficiente para agradecer.

À **Profª. Dra. Maria Sueli Marques Soares**, minha orientadora, por ter acreditado na possibilidade da realização deste trabalho, pelo seu incansável e permanente encorajamento, pela disponibilidade dispensada e sugestões que foram preciosas para a concretização deste trabalho.

À **Irma. Valéria, Sr. Castro, Luci, Teresa, Jane, Carlos**, agradeço pelos incentivos e apoios para continuar lutando com garra e coragem nessa caminhada, a todos vocês serei grato até o meu último suspiro.

A cada um dos meus 11 irmãos, meus tios e minhas tias, meus primos e minhas primas, sou muitíssimo agradecido.

Aos professores do curso que contribuíram na minha formação pessoal/profissional com ensinamentos, experiências e que são inspirações profissionais, em especial, **Profª. Dra. Suéli; Prof. Dr. Enyo; Profª. Dra. Nilse; Prof. Dr. Moreno e Profª. Dra. Ednara**.

Aos examinadores: **Profª. Drª Heloisa Helena Pinho Veloso; Profª. Dra. Paula Ângela S. M de Almeida Cunha e Prof. Dr. Djanildo Jorge Veloso**, por aceitarem o convite e poderem contribuir neste trabalho, gratidão.

A todos dessa instituição (**UFPB**) que me apoiaram a chegar até aqui. Meus colegas de classe que foram companheiros, e em especial aos meus grandes amigos **Diogo Paiva, Reginaldo e Caneiro**. A todos os amigos salafrários\* (**Heldinho-Pelô, Piauí, Johnys- Zouti, Alan Pablo, Lukinha, Philipe, Tação e Voin**) pelos momentos divertidos e a ajuda mútua em todos os momentos, Essas têm grande parcela de contribuição na minha graduação e sempre serei muito grata por isso.

A cada um dos integrantes do projeto Multiministério, especialmente, **Rebeca, Graça**, Deus continue nós usando!

A todos funcionários, especialmente, **Dona Rita, Sônia e Ivone**.

No mais, agradeço a todos aqueles que contribuíram direta/indiretamente durante a minha caminhada até aqui e que não estão presentes nominalmente aqui, mas tenham a certeza de que estarão todos na minha memória e lembrança.

À todos, sou muito GRATO!

## RESUMO

**Introdução:** A radioterapia (RT) é amplamente utilizada no tratamento de lesões malignas de cabeça e pescoço, contribui para melhora da sobrevida do paciente, mas, está associada a reações adversas que podem afetar a qualidade de vida do paciente oncológico. Dentre as complicações da RT se destacam a xerostomia e a hipossalivação que são condições de difícil manejo e para as quais não há unanimidade quanto um protocolo de tratamento. **Objetivos:** O presente trabalho teve como objetivo de realizar revisão de literatura sobre tratamentos utilizados para xerostomia e hipossalivação em paciente submetido à radioterapia de cabeça e pescoço. **Materiais e métodos:** O estudo se consistiu de uma pesquisa bibliográfica com busca nas bases de dados MEDLINE (PubMed) e LILACS (EMBASE), utilizando as seguintes palavras chaves: Dry Mouth Treatment, Radiotherapy, Xerostomia, Hypossalivation, Saliva, para o período de 2012 a 2017. Foram incluídos apenas estudos clínicos randomizados, em adultos. **Resultados:** Dez (10) ensaios clínicos randomizados envolvendo 460 pacientes preencheram os critérios de inclusão. Dentre os estudos selecionados foram identificadas 04 modalidades terapêuticas: estimulantes do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) (pilocarpina, acupuntura, bromexina); fitoterápicos (*Malva sylvestris* e *Alcea digitata*, óleo de arroz); LTBI e IMTR. Todas as modalidades terapêuticas apresentaram efetividade na redução da xerostomia, exceto óleo de arroz na modalidade fitoterápica. **Conclusões:** Considerando a literatura consultada na presente revisão, podemos concluir que há evidencia que os estimulantes do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) como a pilocarpina e acupuntura (ALTENS) são eficazes no tratamento. E que técnicas de autotransplante de glândulas salivares apresentam resultados promissores.

**Descritores:** Dry Mouth Treatment, Radiotherapy, Xerostomia, Hypossalivation, Saliva



## ABSTRACT

**Introduction:** Radiotherapy (RT) is widely used without treatment of head and neck malignancies, contributes to improved patient survival, but it is associated with adverse reactions that may affect a cancer patient's quality of life. Among the complications of RT there is a xerostomia and hyposalivation that are difficult to handle and as there is no unanimity regarding a treatment protocol. **Objectives:** This study aims to review the literature on treatments used for xerostomia and hyposalivation in patients submitted to head and neck radiotherapy. **Materials and methods:** The study consisted of a literature search with MEDLINE (PubMed) databases, LILACS (EMBASE), using the following keys: Dry mouth treatment, Radiotherapy, Xerostomia, Hyposalivation, Saliva, for the period 2012 to 2017. Only randomized clinical trials were included. **Results:** Ten (10) randomized clinical trials involving 460 patients complemented criteria. Among the selected studies, four therapeutic modalities were identified: SNA stimulants (pilocarpine, acupuncture, bromhexine) herbal medicines (Malva sylvestris and Alcea digested, rice oil); LTBI and IMTR. All as therapeutic modalities showed effectiveness in the reduction of xerostomia, except rice oil in the phytotherapeutic modality. **Conclusion:** Considering the literature consulted in the present review, we can conclude that there is evidence that Autonomic Nervous System (CNA) stimulants such as pilocarpine and acupuncture (ALTENS) are efficient without treatment. And that autotransplantation techniques of salivary glands presented promising results.

**Key words:** Dry Mouth Treatment, Radiotherapy, Xerostomia, Hyposalivation, Saliva

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1: Diagrama da seleção da amostra do estudo .....	15
--	----

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Características dos estudos selecionados .....	16
--	----

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ALTENS : Acupuntura por Estimulação Neural Transcutânea

EAV : Escala Analógica Visual

EORTC QLQ- H&N35 : European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life - Head And Neck

FSE : Fluxo Salivar Estimulado

FSR : Fluxo Salivar em Repouso

G1 : grupo 1

G2 : grupo 2

Gy : Gray

IMRT : radioterapia de intensidade modulada

LILACS : Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde

LTBI : Laserterapia de Baixa Intensidade

MDASI-HN : MD Anderson Symptom Inventory - Head and Neck

MUC5b : Mucina

PubMed : Public Medline

QoL : Qualidade de Vida

QX : Questionário de Xerostomia

RCTs : Clínicos Controlados Randomizados

RT : radioterapia

SNA : sistema nervoso autônomo

SNC : sistema nervoso central

TGS : Transplante de Glândulas Salivares

TOMASS : Teste de Mastigação e Questionário Sobre Ingestão de Sólidos

XeQOLS : Escala de Qualidade de Vida Associada à Xerostomia

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 OBJETIVO GERAL.....</b>	<b>14</b>
<b>3 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>14</b>
3.1 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade da revisão .....	14
3.2 Descrição dos estudos selecionados .....	14
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>27</b>
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>31</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A saliva é essencial para manutenção da saúde oral através de suas funções de lubrificação, limpeza mecânica e proteção dos tecidos duros e moles contra bactérias, vírus e fungos. Também é muito importante nas funções da falar, paladar, mastigar e deglutir (ATKINSON, GRISINS, MASSEY, 2005).

A xerostomia é um sintoma que pode estar associado a alterações qualitativas e quantitativas da saliva, podendo ou não haver hipofunção das glândulas salivares. Enquanto que a hipossalivação constitui a ocorrência de redução do fluxo salivar total em repouso ao valor de 0,1ml/minuto (NAZARESH, 1998). A radioterapia de cabeça e pescoço é um dos principais fatores que podem causar hipossalivação e xerostomia. A redução significativa do fluxo salivar interfere na qualidade de vida por causar disfunção na cavidade oral com presença de desconforto, atrofia e ulceração da mucosa bucal, bem como, disgeusia, maior predisposição para cárie, doença periodontal e infecção oportunista como candidose (JENSEN et al., 2003). Sendo assim, o diagnóstico e o tratamento para xerostomia e hipossalivação são muito importantes, particularmente em indivíduos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço.

Na literatura são observadas inúmeras estratégias terapêuticas para tratamento da xerostomia e hipossalivação, porém não há nenhum protocolo estabelecido de uso unânime. Atualmente o arsenal terapêutico empregado para o alívio ou tratamento da xerostomia provocada por radioterapia é escasso e pouco satisfatório. Com base no exposto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca de tratamentos utilizados para xerostomia e hipossalivação, em paciente submetido à radioterapia de cabeça e pescoço.

## **2 OBJETIVO GERAL**

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca de tratamentos utilizados para xerostomia e hipossalivação, em paciente submetido à radioterapia de cabeça e pescoço.

## **3 MATERIAIS E MÉTODOS**

### **3.1 Estratégia de busca e critérios de elegibilidade da revisão**

O estudo consistiu de revisão da literatura com análise qualitativa dos dados sobre tratamentos utilizados para hipossalivação e xerostomia, em paciente submetido à radioterapia na região de cabeça e pescoço. Foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados: Medline (PubMed) e LILACS (EMBASE), empregando as seguintes palavras chaves: Dry mouth Treatment, Radiotherapy, Xerostomie, Hyposalivation, Saliva. Uma pesquisa foi realizada nas bases de dados acima referidas, considerando os últimos cinco anos, seja de 2012-2017, sendo realizada até agosto de 2017.

Foram incluídos na revisão todos os ensaios clínicos controlados randomizados (RCTs) que testavam alguma modalidade terapêutica para xerostomia e hipossalivação, em pacientes adultos oncológicos submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e, nos quais a xerostomia e hipossalivação foram diagnosticadas por avaliação clínica, sialometria, escala analógica visual (EAV) e/ou questionário de avaliação de xerostomia (QX). Tendo como comparação agentes terapêuticos convencionais, placebo ou nenhum tratamento e sem limitação no número, método de administração, dosagem ou duração de tratamento. Foram excluídos aqueles estudos que não envolviam modalidades terapêuticas, estudos em crianças, estudos de revisão de literatura, estudos não randomizados e estudos de casos.

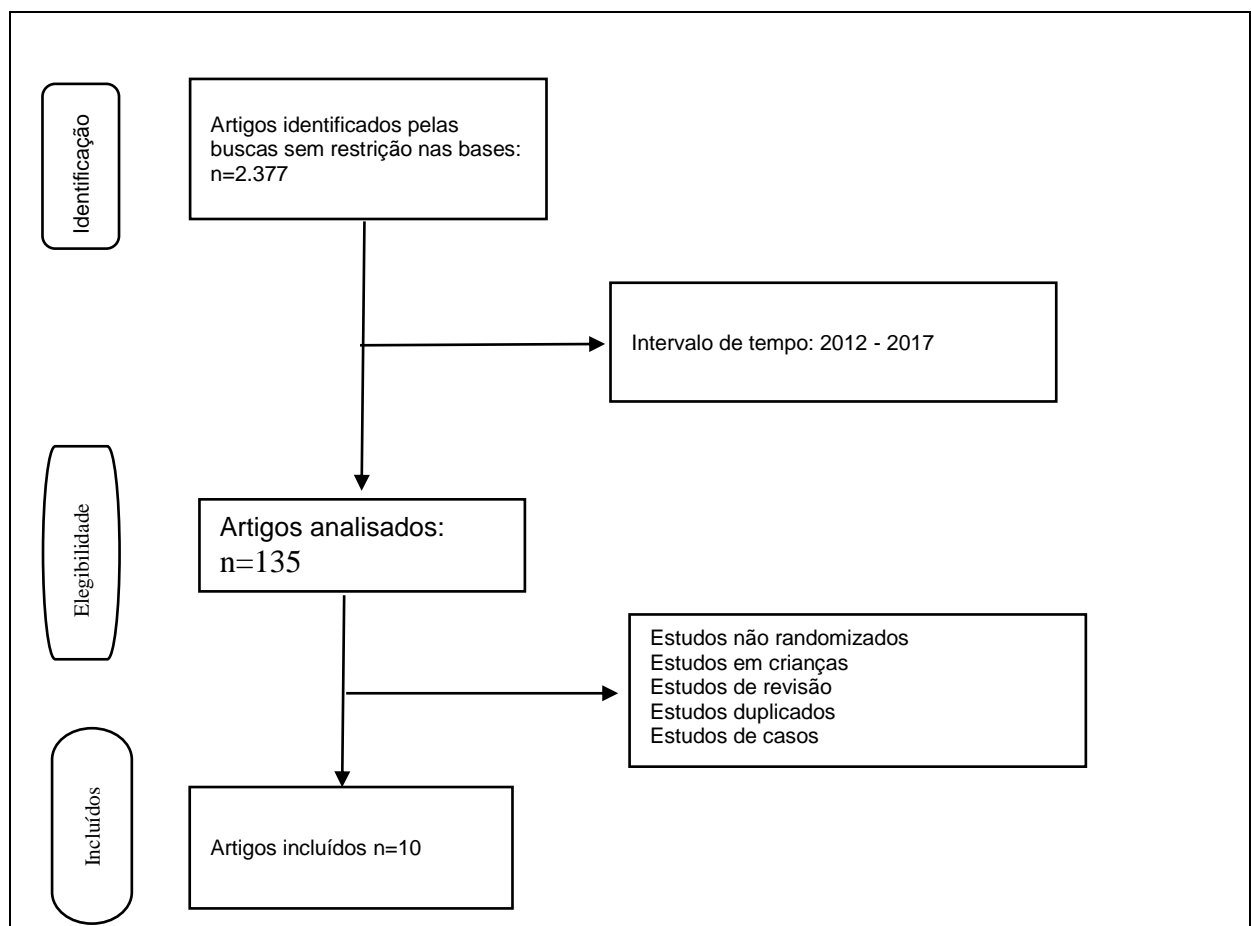
Os resumos dos estudos foram revisados por dois examinadores independentes que identificaram se os mesmos cumpriam os critérios de seleção propostos. Posteriormente, os dados foram analisados por agrupamento de autores, medicamentos, substâncias ou técnica terapêutica e resultados obtidos.

### **3.2 Descrição dos estudos selecionados**

Na base de dados Medline (PubMed), um total de 418 artigos foram encontrados na primeira busca sem nenhuma restrição de data, faixa etária, sexo,

raça e idioma, já quando foi na busca restrita aos últimos 5 anos, somente 128 artigos foram encontrados, após a leitura dos títulos e resumos, apenas 09 artigos responderam aos critérios de seleção da amostra. Na base LILACS (EMBASE) quando foi usada a busca sem restrição foram identificados 1959 artigos e quando se aplicou a busca o período de 2012-2017 foram identificados 09 artigos, dos quais apenas 01 respondeu aos critérios deste estudo/pesquisa. De modo que o total final de artigos incluídos no estudo foi de 10, conforme demonstrado no Quadro 1.

**Quadro 1: Diagrama da seleção da amostra do estudo**



Fonte: Pesquisa de dados, 2017.

Tabela 1: Características dos estudos selecionados

Autor e ano	Tamanho da amostra	Grupo experimental	Grupo de controle	Tipo de avaliação	Resultados
Wong et al. (2012)	48	Acupuntura-ALTENS (fase II)	Pilocarpina (fase III)	-XeQOLS -Toxicidade -Sialometria	Reduziu os sintomas da xerostomia, mas houve efeitos colaterais
Meng et al. (2013)	86	Acupuntura	Pilocarpina	Sialometria e QX	Ambos: - Aumento o FSR, - redução xerostomia - Melhor QoL
Palma et al. (2017)	29	LTBI	-	Sialometria, pH	LTBI aumentou o fluxo salivar, reduziu a xerostomia e melhorou a qualidade de vida
Gookizadeh et al. (2012)	58	Bioxtra®	-	-Perguntas específicas sobre - xerostomia e um escore de 0-1	Aumento do pH e redução dos sintomas de xerostomia
Ameri et al. (2015)	62	<i>Malva sylvestris</i> & <i>Alcea Digitada</i>	Hypozalix	EAV	Melhor o composto fitoterápico na redução da xerostomia
Rieger et al. (2012)	69	TGS	Pilocarpina	EORTC QLQ-H&N35	<i>TGS foi melhor</i>
Hagen et al. (2015)	11	Autotransplante	-	- Saxon test - EORTC QLQ- H&N35 - EAV	Houve uma redução da xerostomia e uma melhora da QoL
Apperley et al. (2013)	40	Óleo de arroz	Água e metilcelulose	TOMASS, SXI e QX	Nenhum dos produtos mostrou resultado clínico significativo
Abbasi et al. (2013)	25	Pilocarpina	Bromexina	Sialometria	Ambos aumentaram o FSR, reduziram a xerostomia e melhoraram a qualidade de vida, sendo a pilocarpina mais eficaz.
Randall et al, 2013	32	IMRT	-	Sialometria QX MUC5B	Redução SSFR Alteração dos componentes(MUC5B)

Fonte: Pesquisa de Dados, 2017.



## 4 RESULTADOS

Wong et al. (2012) realizaram estudos em fases II/III, onde no estudo fase II, os autores avaliaram a fiabilidade e toxicidade da técnica de acupuntura por estimulação neural transcutânea (ALTENS), empregada para redução da xerostomia induzida por RT. Um total de 48 indivíduos, com idade média de 60 anos, com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço e que receberam uma radioterapia padrão ou Radioterapia com Intensidade Modulada (IMRT) ou quimioterapia, há pelo menos 3 meses e menos de 2 anos, antes do estudo. Os pacientes receberam sessões de acupuntura, duas vezes por semana durante 12 semanas. A eficácia do tratamento foi avaliada usando a escala da qualidade de vida associada à xerostomia (XeQOLS), sendo aplicado inicialmente e 6 meses após o início do estudo. Com relação ao relato de xerostomia, uma resposta positiva ao tratamento foi considerada quando em 6 meses havia redução de pelo menos 20% no XeQOLS.

Na análise da primeira etapa 04 pacientes e na segunda etapa 10 pacientes tiveram resposta positiva ao tratamento. Quanto aos resultados para xerostomia foi observado que 86% dos pacientes tiveram uma resposta positiva ao tratamento, com 42,9% de redução da xerostomia e média de redução de 35.9%.

Em relação à toxicidade da técnica ALTENS utilizada no tratamento da xerostomia foram observados sintomas gastrointestinais de grau 1 e 2 em 5 pacientes e, em 01 paciente houve queixa de dor durante o tratamento, no entanto nenhum dos efeitos colaterais foi agudo.

Os autores concluem que a estimulação do nervo transcutâneo através da acupuntura (ALTENS) aumenta a produção de saliva total e reduz os sintomas da xerostomia, com benefícios sustentados por mais de 6 meses a um ano, ou seja, demonstram a viabilidade do tratamentos ALTENS para xerostomia induzida por RT.

Meng et al. (2013) realizaram estudo randomizado, controlado em pacientes chineses adultos, portadores de carcinoma nasofaringe, com glândulas parótidas e submandibulares preservadas, pareados quanto à idade, sexo, estadiamento tumoral e dose de radiação. Após anamnese, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em dos dois grupos usando uma tabela de números aleatórios, no total de 86 pacientes: o grupo de acupuntura (G1) e o grupo controle (G2). Os pacientes do grupo G1, receberam acupuntura, antes da radioterapia (RT), 3 vezes por semana, durante 7 semanas. Pacientes no G2 não receberam acupuntura ou

qualquer educação especial para prevenir a xerostomia, exceto a higiene bucal padrão. Foi aplicado questionário de auto-relato e realizada sialometria do fluxo total em repouso e estimulado, semanalmente durante o período da RT e, 1 e 6 meses após o término. Foram realizadas avaliações subjetivas com Questionário de Xerostomia (QX) constituído por 8 itens, adicionados de pontuação cuja soma resulta em escores de 0 e 100. Os escores mais altos representam maior sensação de xerostomia. Pontuação de QX  $\leq 30$  corresponde a sintomas leves e nenhuma xerostomia. Também foi utilizado o MD Anderson Symptom Inventory - Head and Neck (MDASI-HN) que quantifica, em uma escala de classificação numérica de 0 a 10, a gravidade dos sintomas e a interferência com as atividades diárias dos pacientes.

A amostra final foi de 62 pacientes, sendo 29 do G1 acupuntura e 33 do controle. A análise dos escores do QX mostrou um significativo efeito com o tempo ( $p < 0,001$ ), em 3 meses, seguido por 11 semanas. O grupo controle teve escores de QX significativamente maiores do que os pacientes que receberam acupuntura. Enquanto que no grupo acupuntura, em 6 e 11 semanas os escores foram significativamente menores ( $>30$ ). Os autores concluíram que o tratamento com acupuntura simultaneamente à radioterapia reduziu significativamente a xerostomia e melhorou a qualidade de vida dos pacientes estudados.

Palma et al. (2017) avaliaram o efeito da laserterapia de baixa intensidade (LTBI) na hipossalivação, no pH salivar e na qualidade de vida de pacientes com câncer na cabeça e o pescoço depois de serem submetidos à radioterapia. O estudo prospectivo foi realizado com 29 pacientes maiores de 18 anos, que relataram xerostomia persistente após RT, com áreas abrangendo as principais glândulas salivares e a dose total de radiação variando de 50 a 70 Gy.

Foram realizadas duas sessões de laser por semana, durante 3 meses, com um total de 24 sessões. As glândulas parótidas foram irradiadas com o Laser em seis pontos extraorais e a submandibular em três pontos, todos previamente determinados. Os pacientes sempre eram avaliados no mesmo dia e aconselhados a permanecerem pelo menos 2 horas sem comer, beber, fumar e escovar os dentes. Foi realizada a avaliação da qualidade de vida aplicando um questionário, bem como realizada sialometria não estimulada e estimulada. Os autores analisaram variáveis como : idade, raça, abuso de álcool, tabagismo, local primário, tipo histopatológico e

estadiamento tumoral, cirurgia, quimioterapia, dose total de radiação, duração após a última sessão RT, fluxo salivar em repouso e estimulado e pH salivar.

Foi observada diferença estatisticamente significativa quanto ao aumento do fluxo salivar em repouso (FSR, 0,11ml/min. para 0,19 ml/minuto,  $p=0,0012$ ). Esse dado representou aumento de 73% do FSR entre os paciente do estudo. Quanto ao fluxo salivar estimulado (FSE) houve um aumento de 84% do fluxo salivar. Em relação ao valor médio do pH foi observado aumento de 8%, sendo ( $p=0.0004$ ) quando comparados os valores iniciais e finais. Do mesmo modo, também foi observada uma maior pontuação média de qualidade de vida (QoL) de valor inicial de 670.7 para 906.2 ( $p<0.0001$ ), um aumento cerca de 35%. Os autores constataram que a LTBI foi efetiva no alívio da xerostomia, ocasionou aumento do fluxo e do pH salivar, bem como obtiveram melhoria na qualidade de vida dos pacientes submetidos à radioterapia.

Gookizadeh et al. (2012) estudaram a eficácia do Bioextra gel<sup>®</sup> realizando avaliação antes e após tratamento para xerostomia. Foi realizado um ensaio clínico controlado randomizado, com 58 pacientes adultos, com câncer de cabeça e pescoço (excluindo câncer de glândula salivar), que receberam RT com pelo menos 4000 cGy e fração diária de 180 cGy.

A avaliação clínica incluía dados sobre xerostomia, deglutição e exame clínico bucal para examinar infecções e condições dentárias, antes e após utilização de Bioextra gel<sup>®</sup> por 2 semanas, 3 vezes ao dia. A xerostomia foi avaliada com questões como: “se os pacientes se queixavam de xerostomia durante o dia ou a noite, se sentiam xerostomia enquanto comiam, se bebiam água para engolir alimentos secos e evitavam de falar por causa da xerostomia”. Uma resposta positiva a pelo menos uma dessas questões foi considerada como diminuição da saliva. A amostra final foi de 55 pacientes.

Foi observado que o escore xerostômico médio foi de  $4,25 \pm 1,6$ . Sendo o escore médio de xerostomia significativamente menor após o tratamento ( $p=0,004$ ). A xerostomia durante o dia e a noite e a dificuldade de fala tiveram diferença significativa, no entanto não houve diferença estatisticamente significativa para a avaliação dos escores de xerostomia durante a alimentação e para os escores da necessidade de beber água durante as refeições. Entre os pacientes que continuaram o tratamento 90,9% ficaram satisfeitos com o uso do produto e 58,2%

referiram melhora da xerostomia. Os autores concluem que o Bioextra gel<sup>®</sup> foi eficaz na redução da xerostomia induzida por RT.

Ameri et al. (2015) compararam a eficácia de um composto à base de plantas medicinais contendo *Malva sylvestris* e *Alcea digitata*, com saliva artificial (Hypozaalix<sup>®</sup>) visando melhorar os sintomas de boca seca, em pacientes com câncer na cabeça e pescoço. O estudo teve uma amostra de 62 indivíduos divididos em dois grupos. O composto de ervas medicinais e saliva artificial (Hypozaalix<sup>®</sup>) foram administrados durante 4 semanas. Os critérios de inclusão consistiram em ter entre 20 e 70 anos de idade e diagnóstico de xerostomia induzida por radiação de grau 1, por pelo menos três meses antes do início do estudo. A eficácia de cada tratamento foi avaliada pelos sujeitos utilizando a Escala Visual Analógica (EAV). Os valores foram classificados de 0 a 10 (sendo 0 representa ausência de boca seca e 10, boca seca severa). Os escores foram comparados em cada grupo e entre grupos antes da intervenção e às 2 semanas e 4 semanas após o início do tratamento. O grupo experimental recebeu o composto medicinal à base de plantas e o grupo controle recebeu Hypozaalix<sup>®</sup>. No grupo experimental, 42 indivíduos participaram inicialmente e 32 completaram o estudo. No grupo controle, 33 indivíduos participaram primeiro e 30 completaram o estudo.

Houve diferença significativa no grupo experimental entre o grau de boca seca antes do procedimento e 4 semanas após a intervenção ( $p < 0,018$ ) e às 2ª semana e 4ª semana após a intervenção ( $p < 0,018$ ). Não houve diferença significativa entre os graus de menores escores. No grupo controle, houve uma diferença significativa entre os graus. Não houve diferença significativa entre os grupos para os graus de xerostomia. Os dois grupos mostraram uma diferença significativa entre a escala visual analógica antes e depois da intervenção. Houve também uma diferença significativa na escala analógica visual entre os grupos às 4 semanas pós-início ( $p < 0.001$ ). O grupo de plantas medicinais mostrou uma diferença estatisticamente significante entre o grau leve de boca seca antes e depois do procedimento, no entanto não houve alteração no grau de boca seca no grupo de Hypozaalix<sup>®</sup>. Os autores concluem que o composto à base de plantas medicinais (*Malva sylvestris* e *Alcea digitata*) foi eficaz para controlar os sintomas de xerostomia em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Rieger et al. (2012) realizaram um estudo comparativo com dois tipos tratamentos para xerostomia induzida por radioterapia, em um grupo usou

pilocarpina oral durante a radioterapia e no outro autotransplante da glândula salivar submandibular (TGS) antes da radioterapia. A amostra foi composta por 69 pacientes que selecionados pelos seguintes critérios: diagnóstico histológico de carcinoma epidermóide de orofaringe, laringe, hipofaringe, radiação incluindo 80% das glândulas salivares principais e recebeu 50 Gy; idade mínima de 18 anos; e sobrevivência esperada 1 ano.

Os pacientes foram tratados com cirurgia como principal método de tratamento seguido de radioterapia convencional com ou sem quimioterapia, ou com quimioterapia como principal método de tratamento com ou sem dissecação cervical planejada. Os pacientes que foram randomizados e alocados no grupo de transferência de glândulas e que receberam a quimioterapia como tratamento primário, a transfência da glândula foi realizada antes do início da quimioterapia. A radioterapia convencional foi administrada em 2 Gy por fração, uma vez por dia, para uma dose total de 54 Gy a 70 Gy. Cada paciente foi agendado para 4 visitas de avaliação predeterminadas: pré-tratamento; 1 mês após a avaliação do pré-tratamento; 6 meses após a avaliação do pré-tratamento; e 12 meses, após a avaliação pré-tratamento. Em cada uma dessas sessões, foram avaliadas a fala, a deglutição e a qualidade de vida.

As análises estatísticas revelaram que não houve diferenças significativas entre os grupos estudados quanto a fala, no entanto, após a radioterapia o grupo TGS teve melhor deglutição e qualidade de vida do que o grupo Pilocarpina. Diferenças significativas entre os grupos também foram encontradas na avaliação da estase orofaríngea ( $p=0.05$ ), com o grupo de pilocarpina teve estase mais grave do que o grupo TGS (período de deglutição do bolo alimentar significativamente mais longo). O autotransplante de glândula salivar teve menor impacto na qualidade de vida do paciente do que o uso da pilocarpina. Os pacientes que receberam o transplante tiveram melhor deglutição e melhor qualidade de vida. Os autores sugerem o TGS como tratamento de escolha, em relação a pilocarpina, para prevenção de xerostomia em pacientes oncológicos submetidos à radioterapia.

Hagen et al. (2015) avaliaram a eficácia do autotransplante de glândula submandibular humana no tratamento da xerostomia após RT. O estudo foi composto de 11 pacientes, 7 pacientes com carcinoma orofaríngeo, 3 pacientes com carcinoma hipofaríngeo e 1 paciente com carcinoma laríngeo.

Quando se realizava cirurgia para a remoção do tumor, também era realizada concomitantemente, o autotransplante da glândula submandibular, sendo o antebraço do paciente o sítio que recebia a glândula. Em um segundo estágio cirúrgico, após remissão suficiente de reações teciduais agudas à radioterapia (cerca de 2-3 meses) foi realizado o retransplante da glândula submandibular.

Para avaliar a produção de saliva e a qualidade de vida do paciente, antes e após o procedimento foram aplicados o teste de Saxão e o questionário EORTC QLQHN35, sendo empregadas apenas cinco perguntas para classificação com os seguintes escores: 1 (sem xerostomia) a 4 (xerostomia grave) de cada uma dessas cinco questões foram adicionadas em conjunto. Além disso, os pacientes foram solicitados a avaliar sua xerostomia através de uma escala analógica (0 = sem queixas, 10 = xerostomia grave, 1-3 xerostomia leve, 4-6 xerostomia moderada, xerostomia grave 7-9).

Todas as glândulas transplantadas produziram imediatamente saliva quando as microanastomoses reabriram e o abastecimento de oxigênio foi restaurado. Após o primeiro procedimento cirúrgico, o peso da saliva diminuiu em todos os pacientes (entre 0,1 e 0,8 g). Após a radioterapia, o peso da saliva caiu em 3 pacientes em comparação com o valor basal. Os autores afirmam que no autotransplante a xerostomia foi significativamente reduzida devido à melhoria da produção de saliva da glândula reimplantada, no entanto, há necessidade de avaliação dos riscos para realização da técnica. Há necessidade de mais estudos comparativos com outras técnicas.

Apperley et al. (2013) compararam uma nova formulação a base de óleo de arroz e um grupo controle que usou água e metilcelulose. Foram avaliadas a mastigação, sensação subjetiva de boca seca e aceitabilidade do produto. Quarenta participantes que haviam sido tratados com radioterapia de cabeça e no pescoço e que sofriam xerostomia foram convidadas a participar do estudo. Cada participante testou os três produtos em ordem aleatória e durante um período de sete dias de uso por produto e com um período de sete dias sem usar. O efeito de cada produto foi avaliado através por Teste de Mastigação e questionário sobre Ingestão de Sólidos (TOMASS), Questionário de Xerostomia (QX) e um questionário projetado sobre a aceitação do produto.

Os dados foram coletados imediatamente após o primeiro uso e após sete dias de uso para cada um dos três produtos. Os participantes foram incluídos no

teste se eles responderam "Frequentemente" ou "Sempre" à pergunta dicotômica : "Com que frequência sua boca se sente seca?" O critério de exclusão foi responder : "Nunca" ou "ocasionalmente" à mesma pergunta. O fluxo salivar não foi medido para determinar a elegibilidade para o estudo atual, pois mostrou que o sentimento subjetivo de boca seca (xerostomia) nem sempre se correlaciona com hipofunção da glândula salivar. Os medicamentos eram colocados em spray na cavidade bucal pelo menos quatro vezes ao dia. Cada participante recebeu um recipiente contendo um dos produto de forma aleatória: novo substituto de saliva, metilcelulose ou água. Usava por uma semana e após um período de uma semana sem medicação, os participantes receberam outro produto, sempre de acordo com a alocação aleatória. Este processo foi repetido para o terceiro produto após um período adicional de washout.

Dos 40 participantes que foram incluídos no estudo, apenas 29 foram capazes de completar o TOMASS. Quatro participantes não conseguiram produzir qualquer saliva (0 ml/min) durante a sialometria não estimulado e, 29 participantes tiveram uma taxa de fluxo salivar em repouso de 0,1ml/mais ou menos. Sete dos participantes eram completamente edêntulos e, em geral, o grupo tinha uma média de 16 (0-28) natural dentes. Eles estavam tomando uma média de 2,4 (0-7) medicamentos. Quanto à sensação de boca seca foi observada uma pequena melhora do sintoma quando foi usada a formulação à base de arroz, em relação aos outros produtos, no entanto houve diferença estatisticamente significativa para o efeito do produto à base de óleo de arroz no QX pontuação ( $p=0,02$ ). Houve uma melhoria significativa no escore QX total de 1,08 pontos ( $p=0,006$ ), após a utilização da produto a base de óleo de arroz. Não houve diferença significativa no escore questionário de xerostomia (QX) para o produto à base de metilcelulose ( $p=0,21$ ), nem para a água ( $p=0,08$ ).

Na amostra estudada, verificou-se que não houve diferença clinicamente significativa entre o produto à base de óleo de arroz, metilcelulose e água. Houve uma pequena melhora no QX que mede os sintomas subjetivos da boca seca. O escore QX diminuiu após o uso de metilcelulose e água, mas nenhuma diferença foi estatisticamente significativa. Em contraste, o uso da nova emulsão resultou em uma diferença estatisticamente significativa diferença no escore QX. A falta de eficácia dos produtos para melhorar as medidas TOMASS sugere que nenhum é suficientemente hidratante para auxiliar na preparação de bolo alimentar.

Os autores concluem que a nova emulsão( a base de óleo de arroz) apresentou resultados encorajadores devido à sua viscosidade; no entanto, neste ensaio clínico, os participantes classificaram a qualidades subjetiva do novo produto semelhantes às de metilcelulose e água. Os autores acreditam que o novo produto tenha algum potencial como substituto da saliva.

Abbasi et al. (2013) avaliaram e compararam a eficácia da pilocarpina e bromexina na melhoria da xerostomia induzida por RT e seus sintomas associados. Os comprimidos de pilocarpina e bromexina foram utilizados por 25 pacientes com xerostomia, com história médica de radioterapia de cabeça e pescoço. Todos os pacientes eram maiores de 18 anos e tinham sido tratados com mais de 4500cGy de dose de radiação em 6,5 semanas mais de 6 meses antes. Pacientes com câncer recorrente, diabetes mellitus, asma, consumo de drogas antidepressivas e sensibilidade à pilocarpina e à bromexina foram excluídos do estudo.

Foram planejadas 2 etapas de tratamento (A e B). No passo A, os pacientes tomaram comprimidos de 5 mg de pilocarpina (Mahya Daroo Co. <sup>®</sup>) 4 vezes ao dia durante 2 semanas. Após 2 semanas, os pacientes foram convidados a parar de tomar o medicamento por uma semana para eliminar os efeitos farmacológicos (*washout*). Então, eles foram convidados a tomar comprimidos de 8 mg de bromexina (comprimidos de Mucolin, Tolidaroo Co. <sup>®</sup>), 4 vezes ao dia durante 2 semanas. O processo inverso foi conduzido no passo B (primeira bromexina, depois pilocarpina). Foi realizada a sialometria antes e após cada uso de medicação. Em seguida, os pacientes responderam ao questionário auto-administrado, durante a primeira visita e 14 dias depois de tomar a medicação; isso foi repetido para outra droga da mesma maneira. Foi aplicado questionário sobre xerostomia incluindo 15 questões sobre o sintoma e suas complicações orais.

As comparações entre a taxa de secreção não mostraram diferenças significativas nos usuários de bromexina ( $p=0,35$ ), mas houve diferenças significativas nos usuários de pilocarpina ( $p=0,0001$ ). Além disso, 28% e 100% dos usuários de bromexina e pilocarpina apresentaram melhora da xerostomia após quatorze dias, respectivamente. A análise estatística mostrou diferenças significativas na melhoria da xerostomia para usuários de ambas as medicações ( $p=0,0001$ ). Todos os usuários de pilocarpina e 14,3% dos usuários de bromexina demonstraram melhora nas dificuldades de mastigação. Da mesma forma, 87,5% dos usuários de pilocarpina e 25% dos usuários de bromexina apresentaram



melhora nos problemas de deglutição; 100% dos usuários de pilocarpina e 14,3% dos usuários de bromexina, alívio retorcido de problemas de fala e 90,9% de usuários de pilocarpina e 20,8% de usuários de bromexina apresentaram melhorias na disgeusia. Finalmente, 100% dos usuários de pilocarpina e 66,7% dos usuários de bromexina demonstraram melhorias na sensação de queimação. Todas as diferenças mencionadas foram estatisticamente significativas com valores de p de 0,0001, 0,04, 0,005, 0,0001 e 0,004 para melhora na mastigação, deglutição, fala, problemas de disgeusia e sensação de queimação, respectivamente. Os autores concluíram que pilocarpina é provavelmente mais eficaz na melhoria da xerostomia e seus problemas associados em comparação com a bromexina, embora o uso deste último também tenha de aliviar os sintomas bucais consequentes da RT da região da cabeça e pescoço.

Randall et al. (2013) analisaram de fatores que influenciam o desenvolvimento da xerostomia durante a Radioterapia por Intensidade Modulada (IMRT). Foi realizado um estudo de 6 semanas, com 32 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Os critérios de exclusão incluíam idade inferior a 18 anos, gravidez ou enfermidade, não falar fluentemente o inglês, história da RT anterior, história de Síndrome de Sjögren, incapaz ou não disposta a fornecer consentimento ou amostras informadas, tratamento com drogas quimioterapêuticas ou medicamentos anti-rejeição de órgãos no último ano, ou presença de uma doença febril ou infecção ativa no momento da inscrição.

Os pacientes do estudo foram tratados usando Radioterapia de Intensidade Modulada (IMRT). Todos os pacientes foram tratados usando uma técnica simultânea de impulso integrado. Um questionário de Xerostomia de 14 questões (QX) foi aplicado a todos os pacientes imediatamente antes da coleta de saliva em cada visita. Foi realizada sialometria estimulada e determinada a concentração de MUC5b.

Para análise da xerostomia, as respostas de texto para o QX foram convertidas em escala de Likert de 1 (nunca) a 5 (muitas vezes), com pontuações mais altas indicando uma maior percepção de secura e uma pontuação máxima de 70. Dos 37 pacientes selecionados, 32 que receberam IMRT (5 sujeitos desistiram do estudo). Média as doses cumulativas de radiação para as glândulas salivares foram 1604 centigray (cGy) na visita dois e 5425 cGy na visita três. As doses

cumulativas médias nas glândulas contralaterais foram significativamente menores do que as glândulas ipsilaterais, exceto a sublingual na visita 2.

Os valores da sialometria mostraram que houve redução do fluxo salivar em estimulado em 74,1% dos pacientes, durante a IMRT, sendo a diminuição estatisticamente significativa.

Os escores QX aumentaram significativamente à medida que os pacientes receberam IMRT crescentes. O efeito foi significativo entre todas as visitas ( $p \leq 0.001$ ). O aumento das pontuações QX ao longo do tempo foi mais notável para FSR ( $r = -0,40$ ,  $p = 0,057$ ), porém não o foi para a concentração salivar de cálcio, nem para a de MUC5b.

Nos resultados obtidos no estudo mostram os efeitos da IMRT sobre o fluxo salivar e alguns de seus constituintes envolvidos na xerostomia, em resumo foram:

- 1) Mesmo utilizando a IMRT a taxa de fluxo salivar estimulado diminui significativamente após 2 semanas de terapia;
- 2) Embora as taxas do fluxo tenham diminuído significativamente na maioria dos pacientes, nem todos os pacientes que se submetem à IMRT desenvolver hipossalivação;
- 3) As doses de radiação foram altamente correlacionadas com a concentração o cálcio salivar;
- 4) A concentração de MUC5b foi independente da dose de radiação;
- 5) A xerostomia e sensações de queima de língua foram mais estritamente relacionadas com a taxa de fluxo salivar estimulado em comparação com as concentrações salivares de cálcio e MUC5b.

Os autores concluem que pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à IMRT sofrem redução do fluxo salivar estimulado após duas semanas de tratamento. A redução do fluxo salivar estimulado e a concentração de cálcio foram importantes contribuintes para percepção de sensações de boca seca, enquanto que a concentração de mucina não contribuiu para este sintoma.

## 5 DISCUSSÃO

Mais de 90% dos pacientes apresentam xerostomia após a radioterapia de cabeça e pescoço, além disso, a quimioterapia também pode induzir xerostomia devido à sua propensão a danificar as glândulas salivares. O tratamento atual da xerostomia pode ser dividido em medidas de suporte através de substitutos salivares (saliva artificial), estimulantes salivares (pilocarpina e cevimelina), protetores de glândulas salivares (amifostina, terapia com oxigênio hiperbárico e acupuntura). No entanto, não há nenhum protocolo estabelecido que seja de avaliação unânime quanto os resultados e, assim, novas terapias continuam sendo um amplo campo de estudo.

Na presente revisão de literatura no período estudado foram identificados 10 estudos que incluíram pacientes com câncer de cabeça e pescoço que sofrem radioterapia onde foram empregadas para melhora dos sintomas de xerostomia as seguintes modalidades terapêuticas: laser de baixa intensidade, acupuntura (ALTENS), pilocarpina, bromexina, autotransplante de glândula salivar e fitoterápicos, os quais foram usados individualmente ou comparativamente.

A acupuntura tem mostrado efeitos positivos promissores para a xerostomia induzida por radioterapia em vários estudos não aleatorizados e um pequeno estudo controlado aleatorizado. O tratamento com ALTENS pode atuar através de mecanismos semelhantes à acupuntura com agulhas para aliviar sintomas de xerostomia. O tratamento de xerostomia com acupuntura foi avaliado em 02 estudos, onde tanto o estudo de Meng et al. (2012) quanto o de Wong et al. (2012) concluíram que a acupuntura reduz os sintomas de xerostomia, como também melhora a qualidade de vida.

Embora os mecanismos pelos quais o tratamento com acupuntura melhore a função das glândulas salivares ainda não estejam bem claros, evidências recentes sugerem que esta técnica atual estimulando o sistema nervoso autônomo. Há medicamentos que aumentam a secreção salivar por estimulação do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), tanto simpático quanto parassimpático. A ativação do componente parassimpático aumenta o volume global da produção salivar e a desativação do componente simpático reduz a viscosidade salivar (SAKATANI et al. 2010). A estimulação parassimpática também aumenta a liberação de neuropeptídeos específicos, incluindo o peptídeo associado ao gene da calcitonina,

um potente vasodilatador que também promove a secreção salivar (DAWIDSON et al., 1999).

Ensaio laboratoriais demonstraram que a estimulação eléctrica do nervo parassimpático para as parótidas e submandibulares em ratos provoca uma resposta mitogénica devido a absorção de timidina tritiada pelo tecido glândular. Isto implica que seria possível a regeneração das células acinares das glândulas salivares, após uso da acupuntura ou de técnica ALTENS, tanto na resposta inicial como nos benefícios em longo prazo (WONG et al., 2003). Outros mecanismos incluem a estimulação direta das glândulas salivares menores as quais podem não ter sofrido tanto dano de radiação.

Em um estudo funcional de ressonância magnética cerebral, Johnstone et al. (2001) também demonstraram que usando acupuntura tradicional pode-se melhorar os sintomas de xerostomia, ativando o insular e o opérculo que se sobrepõe às áreas do cérebro envolvidas na gustação e na salivação.

O estudo de Palma et al. (2017) avaliou a efetividade da LTBI, demonstrando redução da xerostomia. Os autores observaram aumento do fluxo salivar e do pH salivar dos pacientes submetidos à radioterapia, bem como obtiveram melhoria na qualidade de vida dos pacientes estudados. Embora pesquisas mostrem aumento estatístico na produção salivar após LTBI, os mecanismos exatos de atuação desta terapia sobre o tecido glandular permanecem mal compreendidos. São citados como mecanismos de ação da LTBI a melhora da microcirculação local, indução de proliferação de células glandulares e aumenta a respiração celular, a produção de ATP, da síntese proteica e o nível de cálcio intracelular (SALEH et al., 2014).

Em 03 estudos foram avaliadas a eficácia de formulações fitoterápicas. No estudo de Ameri et al. (2016), ficou demonstrado que tanto a *Malva sylvestris* como a *Alcea digitata* foram eficazes em reduzir o sintoma de xerostomia induzida por RT. *Malva sylvestris* L e *Alcea digitata* (Boiss) são remédios de ervas na medicina tradicional Persa e devido aos seus efeitos terapêuticos antitrusivos, antioxidantes, expectorantes, antiinflamatórios, antimicrobianos e laxantes, lubrificação da garganta e pulmões e distúrbios respiratórios. Estudos têm demonstrado que ambas as plantas são estimulantes do sistema imunológicos, sendo úteis para mucosite, bem como tem ação mucilaginosas o que justifica seu uso para tratar a boca seca.

Hagen et al. (2013) afirmaram que uma nova emulsão à base de óleo de arroz, comparando com produtos à base de água e de metilcelulose, não mostrou

benefícios clinicamente significativos em relação a xerostomia. Mesmo assim, os autores acreditam que o óleo de arroz pode ter potencial para aliviar sintoma de xerostomia. Acredita-se que o óleo de arroz seja utilizado devido suas propriedades umectantes, bem como em antioxidantes como ômega 6 e 9.

Na literatura se observam estudos que apontam o uso de agentes estimuladores locais e sistêmicos, usados para prevenção e tratamento da xerostomia. Dentre estes agentes encontram-se a pilocarpina e a bromexina onde foram avaliadas em um estudo no qual foi demonstrado que ambas as substâncias têm capacidade de reduzir os sintomas de xerostomia com maior eficácia pela pilocarpina.

O efeito da pilocarpina na aumento da secreção salivar é devido a ação sialogoga parasimpaticomimética é uma droga que atua sobre os receptores muscarínicos (M3) da mucosa oral. No entanto tem ação sistêmica e não seletiva, estimula glândulas lacrimais e sudoríparas. A pilocarpina atua nas glândulas exócrinas e nos músculos lisos proporcionando aumento do tônus muscular do sistema gastrointestinal, genitourinário, olhos e trato respiratório HAMLAR et al. (1996) Enquanto que a bromexina é um agente simpaticomimético, um diluente das secreções mucosas no trato respiratório .

Em 02 estudos ora analisados também foi possível observar que o autotransplante de glândula salivar pode ser uma técnica/modalidade promissora para o tratamento da xerostomia. Reiger et al. (2012), em seu estudo, consideraram o autotransplante de glândula salivar melhor do que a pilocarpina para prevenção de xerostomia em paciente sob RT. No entanto vale considerar há o inconveniente do pós-operatório relativo a cura das feridas. Outro ponto crítico no sucesso deste procedimento é a proximidade da glândula transplantada para a drenagem linfática da região tumoral primária. Embora seja sabido que, em contraste com a glândula parótida, glândula submandibular não contém gânglios linfáticos, ainda existe algum risco de transferência de células malignas no antebraço durante o transplante da glândula.

Em um estudo com IMRT foi observado que esta técnica melhorou a qualidade da saliva com aumento da concentração de cálcio e mucinas, o que provavelmente tenham contribuído para melhora dos sintomas de xerostomia, embora tenha havido redução de FSE.

## **6 CONCLUSÕES**

Considerando a literatura consultada na presente revisão, conclui-se que há evidência que os estimulantes do Sistema Nervoso Central (SNC) como a pilocarpina e acupuntura (ALTENS) são eficazes no tratamento. E que técnicas de autotransplante de glândulas salivares apresentam resultados promissores.

## REFERÊNCIAS

- ABBASI, F.; FARHADI, S.; ESMAILI, M. Efficacy of Pilocarpine and Bromhexine in Improving Radiotherapy-induced Xerostomia. **Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, v. 7, n. 2, p. 86–90, 2013.
- AMERI, A.; HEYDARIRAD, G.; REZAEIZADEH, H.; CHOOPANI, R.; GHOBADI, A.; GACHKAR, L. Evaluation of Efficacy of an Herbal Compound on Dry Mouth in Patients With Head and Neck Cancers: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, v. 21, n. 1, p. 30–33, jan. 2016.
- APPERLEY, O.; MEDLICOTT, N.; RICH, A.; HANNING, S.; HUCKABEE, M. L. A Clinical Trial of a Novel Emulsion for Potential Use as a Saliva Substitute in Patients with Radiation-Induced Xerostomia. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 44, n. 11, p. 889–895, nov. 2017.
- ATKINSON, J. C.; GRISIUS, M.; MASSEY, W. Salivary Hypofunction and Xerostomia: Diagnosis and Treatment. **Dental Clinics of North America**, v. 49, n. 2, p. 309–326, abr. 2005.
- DAWIDSON, I.; ANGMAR-MÂNSSON, B.; BLOM, M.; THEODORSSON, E.; LUNDEBERG, T. Sensory Stimulation (Acupuncture) Increases the Release of Calcitonin Gene-Related Peptide in the Saliva of Xerostomia Sufferers. **Neuropeptides**, v. 33, n. 3, p. 244–250, jun. 1999.
- GOOKIZADEH, A.; EMAMI, H.; NAJAFIZADEH, N.; ROYAEI, M. Clinical evaluation of BIOXTRA in relieving signs and symptoms of dry mouth after head and neck radiotherapy of cancer patients at Seyed-al-Shohada Hospital, Isfahan, Iran. **Advanced Biomedical Research**, v. 1, 31 out. 2012.
- HAGEN, R.; SCHEICH, M.; KLEINSASSER, N.; BURGHARTZ, M. Two-Stage Autotransplantation of Human Submandibular Gland: A Novel Approach to Treat Postradiogenic Xerostomia. **European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery**, v. 273, n. 8, p. 2217–2222, ago. 2016.
- HAMLAR, D. D.; SCHULLER D. E.; GAHBAUER, R. A.; BUERKI, R. A.; STAUBUS, A. E.; HALL, J.; ALTMAN, J. S.; ELZINGA, D. J.; MARTIN, M. R. Determination of the efficacy of topical oral pilocarpine for postirradiation xerostomia in patients with head and neck carcinoma. **Laryngoscope**, v. 106, n. 8, p. 972-976, ago. 1996.
- JENSEN, S. B.; PEDERSEN, A. M.; REIBEL, J.; NAUNTOFTE, B. Xerostomia and Hypofunction of the Salivary Glands in Cancer Therapy. **Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer**, v. 11, n. 4, p. 207–225, abr. 2003.
- JOHNSTONE, P. A.; PENG, Y. P.; MAY, B. C.; INOUE, W. S.; NIEMTZOW, R. C. Acupuncture for Pilocarpine-Resistant Xerostomia Following Radiotherapy for Head and Neck Malignancies. **International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics**, v. 50, n. 2, p. 353–357, 1 jun. 2001.
- MENG, Z.; GARCIA, M. K.; HU, C.; CHIANG, J.; CHAMBERS, M.; ROSENTHAL, D. I.; PENG, H.; ZHANG, Y.; ZHAO, Q.; ZHAO, G.; LIU, L.; SPELMAN, A.; PALMER, J. L.; WEI, Q.; COHEN, L. Randomized Controlled Trial of Acupuncture for Prevention of Radiation-Induced Xerostomia among Patients with Nasopharyngeal Carcinoma. **Cancer**, v. 118, n. 13, p. 3337–3344, 1 jul. 2012.
- NAVAZESH, M.; BRIGHTMAN, V. J.; POGODA, J. M. Relationship of Medical Status, Medications, and Salivary Flow Rates in Adults of Different Ages. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics**, v. 81, n. 2, p. 172–176, fev. 1996.
- PALMA, L. F.; GONNELLI, F. A. S.; MARCUCCI, M.; DIAS, R. S.; GIORDANI, A. J.; SEGRETO, R. A.; SEGRETO, H. R. C. Impact of Low-Level Laser Therapy on Hyposalivation, Salivary pH, and Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients Post-Radiotherapy. **Lasers in Medical Science**, v. 32, n. 4, p. 827–832, maio 2017.

RANDALL, K.; STEVENS, J.; YEPES, J. F.; RANDALL, M. E.; KUDRIMOTI, M.; FEDDOCK, J.; XI, J.; KRYSCIO, R. J.; MILLER, C. S. Analysis of Factors Influencing the Development of Xerostomia during Intensity-Modulated Radiotherapy. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 115, n. 6, p. 772–779, jun. 2013.

RIEGER, J. M.; JHA, N.; LAM TANG, J. A.; HARRIS, J.; SEIKALY, H. Functional Outcomes Related to the Prevention of Radiation-Induced Xerostomia: Oral Pilocarpine versus Submandibular Salivary Gland Transfer. **Head & Neck**, v. 34, n. 2, p. 168–174, fev. 2012.

SAKATANI, K.; KITAGAWA, T.; AOYAMA, N.; SASAKI, M. Effects of Acupuncture on Autonomic Nervous Function and Prefrontal Cortex Activity. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 662, p. 455–460, 2010.

SALEH, J.; FIGUEIREDO, M. A. Z.; CHERUBINI, K.; BRAGA-FILHO, A.; SALUM, F. G. Effect of Low-Level Laser Therapy on Radiotherapy-Induced Hyposalivation and Xerostomia: A Pilot Study. **Photomedicine and Laser Surgery**, v. 32, n. 10, p. 546–552, out. 2014.

WONG, R. K. W.; JAMES, J. L.; SAGAR, S.; WYATT, G.; NGUYEN-TÂN, P. F.; SINGH, A. K.; LUKASZCZYK, B.; CARDINALE, F.; YEH, A. M.; BERK, L. Phase II Results of RTOG 0537: A Phase II/III Study Comparing Acupuncture-like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Versus Pilocarpine in Treating Early Radiation-Induced Xerostomia. **Cancer**, v. 118, n. 17, p. 4244–4252, 1 set. 2012.